

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/003162

International filing date: 24 March 2005 (24.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE  
Number: 10 2004 034 827.8  
Filing date: 19 July 2004 (19.07.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 June 2005 (20.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

06.06.05



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 10 2004 034 827.8

**Anmeldetag:** 19. Juli 2004

**Anmelder/Inhaber:** Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der  
angewandten Forschung eV, 80686 München/DE

**Bezeichnung:** Kühleinrichtung für biologische Proben

**IPC:** B 01 L, G 01 N

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 31. Mai 2005  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

Stremme

## BESCHREIBUNG

## 5                   Kühleinrichtung für biologische Proben

Die Erfindung betrifft eine Kühleinrichtung für biologische Proben, insbesondere für die Untersuchung, Manipulation und Bearbeitung von Kryoproben, gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Es ist im Bereich der Biologie, der Pharmakologie, der Medizin und der Biotechnologie bekannt, Proben von biologischem Material unter Aufrechterhaltung der Vitalität des Probenmaterials bei Temperaturen flüssigen Stickstoffs einzufrieren. Derartige Proben werden auch als Kryoproben bezeichnet, wobei die vitalitätserhaltende Lagerung solcher Kryoproben in sogenannten Kryotanks erfolgt, in denen sich flüssiger Stickstoff befindet. Zur Manipulation, Bearbeitung oder Untersuchung der Kryoproben werden diese aus dem Kryotank entnommen und in eine Kühleinrichtung eingeführt, die beispielsweise aus einer Wanne bestehen kann, an deren Boden sich flüssiger Stickstoff befindet, der auch als Stickstoffsee bezeichnet wird und langsam verdampft, so dass die in der Wanne befindliche Kryoprobe weiterhin ausreichend gekühlt wird. Zur Vermeidung eines Ausgasens des flüssigen Stickstoffs in die Umgebungsluft kann hierbei eine durchsichtige Schutzglocke auf die Wanne aufgesetzt werden, wobei sich in der Wandung der Schutzglocke Handschuhmanschetten befinden können, über die eine Bedienungsperson die in der Wanne befindliche Kryoprobe manipulieren kann.

Nachteilig an der vorstehend beschriebenen bekannten Kühleinrichtung zur Manipulation, Bearbeitung oder Untersuchung von

Kryoproben ist die unbefriedigende Temperaturkonstanz und -verteilung innerhalb der Wanne.

Ein weiterer Nachteil der bekannten Kühleinrichtung ist die  
5 Tatsache, dass die Schutzglocke aufgrund des aus dem Stickstoffsee ausgasenden Stickstoffs beschlagen kann, was die Sichtkontrolle wesentlich erschwert.

Darüber hinaus kann man die Temperatur innerhalb der Wanne  
10 bei der bekannten Kühleinrichtung nicht oder nur schwer durch eine Veränderung der in die Wanne eingebrachten Menge flüssigen Stickstoffs einstellen.

Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, die ein-  
15 gangs beschriebene Kühleinrichtung entsprechend zu verbessern.

Eine weiteres Ziel kann darin bestehen, die Temperaturkonstanz in der Kühleinrichtung zu verbessern, die Einstellung  
20 der Temperatur zu ermöglichen, die Temperaturverteilung innerhalb der Kühleinrichtung zu optimieren, ein Beschlagen der Schutzglocke zu vermeiden und die Feuchtigkeit in dem Kühlraum zu minimieren.

25 Die vorstehend erwähnte Aufgabe wird durch eine Kühleinrichtung gemäß Anspruch 1 gelöst.

Die Erfindung beruht auf der technischen Erkenntnis, dass die unbefriedigende Temperaturkonstanz und -verteilung innerhalb  
30 der Kühlwanne bei der bekannten Kühleinrichtung dadurch verursacht wird, dass sich der aus dem Stickstoffsee ausgasende Stickstoff innerhalb der Kühleinrichtung undefiniert verbreitet, so dass sich die gewünschte Arbeitstemperatur nur schwer erreichen und kaum regeln lässt. Das unkontrollierte Ausgasen

von Stickstoff aus dem Stickstoffsee führt darüber hinaus zu dem Beschlagen der aufgesetzten Schutzglocke.

Die Erfindung umfasst deshalb die allgemeine technische Lehre, einen Stickstoffsee in der Kühleinrichtung zu vermeiden und stattdessen gasförmigen Stickstoff kontrolliert in den Kühlraum einzuleiten.

Die erfindungsgemäße Kühleinrichtung weist deshalb zur Aufnahme von Kühlgut einen Kühlraum auf, der von einer Innenwandung und einer Außenwandung begrenzt wird, wobei sich zwischen der Innenwandung und der Außenwandung ein Zwischenraum befindet, in den eine Kühlmittelzuleitung mündet. Das Kühlmittel (z.B. flüssiger Stickstoff) wird hierbei also nicht direkt in den Kühlraum eingeleitet, sondern in den Zwischenraum zwischen der Innenwandung und der Außenwandung des Kühlraums, wobei die Innenwandung für das Kühlmittel durchlässig ist, so dass das Kühlmittel aus dem Zwischenraum zwischen der Außenwandung und der Innenwandung durch die Innenwandung hindurch in den Kühlraum eintritt.

Vorzugsweise ist in dem Zwischenraum zwischen der Innenwandung und der Außenwandung des Kühlraums ein Puffermaterial angeordnet, welches das in den Zwischenraum eingeleitete Kühlmittel vorübergehend aufnimmt und kontinuierlich durch die Innenwandung hindurch in den Kühlraum abgibt.

Das Puffermaterial ist deshalb vorzugsweise porös, um beispielsweise flüssigen Stickstoff zwischenspeichern zu können.

30

Die Außenwandung des Kühlraums ist im Gegensatz zu der Innenwandung des Kühlraums vorzugsweise für das Kühlmittel undurchlässig, um ein Austreten des Kühlmittels nach außen in die Umgebung zu verhindern. Darüber hinaus ist die Außenwan-

dung vorzugsweise thermisch isolierend, um eine Abkühlung der Umgebung bzw. eine Erwärmung der Kühleinrichtung zu vermeiden.

5 Die Innenwandung des Kühlraums besteht dagegen vorzugsweise aus einem thermisch leitfähigen Material, wie beispielsweise Metall, um den Wärmeübergang von dem innenliegenden Kühlraum auf das in dem Zwischenraum befindliche Kühlmittel zu verbessern. Darüber hinaus ist es vorteilhaft, wenn das Material  
10 der Innenwandung nicht nur eine gute thermische Leitfähigkeit aufweist, sondern auch eine hohe spezifische Wärmekapazität hat, so dass die Innenwandung mit ihrer Wärmekapazität als thermischer Puffer unerwünschten Temperaturschwankungen entgegenwirkt.

15

In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung ist die Innenwandung im Wesentlichen gitterförmig, so dass das in dem Zwischenraum befindliche Kühlmittel weitgehend ungehindert in den Kühlraum ausgasen kann.

20

Weiterhin ist der Kühlraum in einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung wannenförmig und weist an seiner Oberseite einen umlaufenden Rand auf, wobei die Kühlmittelzuleitung vorzugsweise einen Kühlmittelverteiler aufweist, der  
25 sich entlang dem umlaufenden Rand des Kühlraums erstreckt und das Kühlmittel über seine Länge verteilt in den Zwischenraum zwischen der Innenwandung und der Außenwandung des Kühlraums einleitet. Das Kühlmittel wird hierbei also gleichmäßig in den Zwischenraum zwischen der Innenwandung und der Außenwandung des Kühlraums eingeleitet, was vorteilhaft zu einer  
30 gleichmäßigen Temperaturverteilung in dem Kühlraum führt, da der Kühlraum von allen Seiten gleichmäßig gekühlt wird.

Darüber hinaus besteht im Rahmen der Erfindung die Möglichkeit, dass in dem Kühlraum ein Heizelement angeordnet ist, um den Kühlraum zu erwärmen oder das in dem Kühlraum befindliche Kühlgut zu aufzutauen. Vorzugsweise ist dieses Heizelement unter bzw. in einer Heizplatte angeordnet, wobei die Heizplatte vorzugsweise mehrere Durchlässe aufweist, die eine Gaszirkulation ermöglichen.

Wie bei der eingangs beschriebenen bekannten Kühleinrichtung besteht auch bei der erfindungsgemäßen Kühleinrichtung die Möglichkeit, auf den Kühlraum eine abnehmbare Schutzglocke aufzusetzen, um das Eindringen von Feuchtigkeit in den Kühlraum zu vermeiden. Vorzugsweise ist diese Schutzglocke mindestens teilweise durchsichtig, um eine Sichtkontrolle des in dem Kühlraum befindlichen Kühlguts zu ermöglichen.

In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung weist die Schutzglocke eine Probenschleuse auf, durch die das Kühlgut in den Kühlraum eingeführt bzw. aus dem Kühlraum entnommen werden kann, wobei die Probenschleuse einen Wärmeaustausch mit der Umgebung weitgehend verhindert.

Ferner kann an der Unterseite der Schutzglocke und/oder an der Oberseite des Kühlraums ein Kaltgasauslass angeordnet sein, über den Kühlmittel oder Kaltgas aus dem Kühlraum entweichen kann. Dieser Kaltgasauslass verursacht einen großen Temperaturgradienten in der Höhe des Kaltgasauslasses, wobei die Temperatur oberhalb des Kaltgasauslasses wesentlich höher ist als unterhalb des Kaltgasauslasses. Auf diese Weise wird vorteilhaft ein Beschlagen der Schutzglocke verhindert.

Weiterhin erfolgt im Rahmen der Erfindung vorzugsweise eine Regelung der Temperatur in dem Kühlraum. Hierzu weist die erfindungsgemäße Kühleinrichtung vorzugsweise einen in dem

Kühlraum angeordneten Temperatursensor auf, um die Temperatur in dem Kühlraum zu messen bzw. zu regulieren. Als Stellglied zur Temperatureinstellung ist dann vorzugsweise ein steuerbares Kühlmittelventil vorgesehen, das die Menge des zugeführten Kühlmittels bzw. den Kühlmittelstrom einstellt. Die eigentliche Temperaturregelung erfolgt dann durch einen Temperaturregler, der eingangsseitig mit dem Temperatursensor verbunden ist und ausgangsseitig das Kühlmittelventil entsprechend einem vorgegebenen Temperatur-Sollwert ansteuert.

10

Die Ansteuerung des Kühlmittelventils durch den Temperaturregler kann hierbei über einen Taktgeber erfolgen, der das Kühlmittelventil abwechselnd öffnet und schließt, wobei die Öffnungs- und Schließzeiten des Kühlmittelventils von dem Taktgeber vorgegeben und von dem Temperaturregler eingestellt werden. Die Kühlmittelzufuhr erfolgt hierbei also diskontinuierlich, indem das Kühlmittelventil abwechselnd öffnet und schließt.

15

20 Vorzugsweise ist der Temperatursensor zur Erfassung der Temperatur in dem Kühlraum hierbei auf der Bearbeitungsposition des Kühlraums angeordnet, um die optimale Bearbeitungstemperatur in dem Kühlraum zu messen bzw. zu regulieren.

25

Der Temperaturregler regelt die Temperatur in dem Kühlraum deshalb vorzugsweise so, dass sich am Boden des Kühlraums kein Kühlmittelsee bildet.

30

Ferner ist zu erwähnen, dass es sich bei dem Kühlmittel vorzugsweise um flüssigen Stickstoff handelt, wobei die Erfindung jedoch nicht auf Stickstoff als Kühlmittel beschränkt ist, sondern auch mit anderen flüssigen oder gasförmigen Kühlmitteln realisierbar ist, die in den Zwischenraum zwi-



schen der Innenwandung und der Außenwandung des Kühlraums eingeleitet werden können.

Die erfindungsgemäße Kühleinrichtung kann für verschiedene  
5 Temperaturbereiche eingesetzt werden, wie beispielsweise bei  
Temperaturen von ungefähr  $-150^{\circ}\text{C}$ ,  $-130^{\circ}\text{C}$ ,  $-80^{\circ}\text{C}$ ,  $-40^{\circ}\text{C}$ ,  $+4^{\circ}\text{C}$   
oder  $+37^{\circ}\text{C}$ , wobei die vorstehend erwähnten Temperaturbereiche  
beispielsweise eine Bandbreite von  $\pm 10^{\circ}\text{C}$ ,  $\pm 5^{\circ}\text{C}$  oder  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  um-  
fassen können. Eine Temperatur von  $37^{\circ}\text{C}$  ist vorteilhaft, weil  
10 die Wachstumstemperatur von biologischen Zellen dann optimal  
ist. Eine Temperatur von  $+4^{\circ}\text{C}$  bietet dagegen den Vorteil,  
dass die physiologischen Prozesse in den Zellen verlangsamt  
sind. Bei einer Manipulation von Zellen bei einer Temperatur  
von weniger als  $4^{\circ}\text{C}$  ist die Zellschädigung geringer (z.B. mit  
15 Tropsia und DMSO).

Schließlich umfasst die Erfindung nicht nur die vorstehend  
beschriebene Kühleinrichtung als Gerät, sondern auch die Ver-  
wendung einer solchen Kühleinrichtung zur Untersuchung, Bear-  
20 beitung und/oder Manipulation einer Kryoprobe.

Andere vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den  
Unteransprüchen gekennzeichnet oder werden nachstehend zusam-  
men mit der Beschreibung des bevorzugten Ausführungsbeispiels  
25 der Erfindung anhand der Figuren näher erläutert. Es zeigen:

Figur 1 eine Perspektivansicht eines bevorzugten Ausführ-  
ungsbeispiels der erfindungsgemäßen Kühleinrich-  
tung mit einer aufgesetzten Schutzglocke,

30

Figur 2 eine Perspektivansicht der Schutzglocke aus Figur 1  
im abgenommenen Zustand,

Figur 3 eine Querschnittsansicht der Wandstruktur des Kühlraums bei der Kühleinrichtung aus Figur 1,

Figur 4 eine vereinfachte perspektivische Darstellung der Kühlmittelzufuhr bei der Kühleinrichtung aus Figur 1 sowie

Figur 5 ein regelungstechnisches Ersatzschaltbild der Kühleinrichtung aus Figur 1.

Das in den Zeichnungen dargestellte Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Kühleinrichtung 1 dient zur Temperierung eines Kühlraums zur Aufnahme von Kryoproben bei einer Untersuchung, Manipulation und/oder Bearbeitung.

Hierzu weist die Kühleinrichtung 1 eine Kryo-Wanne 2 mit einem wannenförmigen, oben offenen Kühlraum 3 auf, wobei auf die Kryo-Wanne 2 eine abnehmbare Schutzglocke 4 aufgesetzt ist, die das Eindringen von Feuchtigkeit aus der Umgebung in den Kühlraum verhindert und detailliert in Figur 2 dargestellt ist.

Die Schutzglocke 4 weist zur Einführung der Kryoproben in den Kühlraum 3 und zur Entnahme der Kryoproben aus dem Kühlraum 3 eine Probenschleuse 5 auf, die seitlich an der Schutzglocke 4 angebracht ist und beim Einführen der Kryoproben bzw. bei der Entnahme der Kryoproben einen Wärmeaustausch mit der Umgebung weitgehend verhindert und die Feuchtigkeit in dem Kühlraum 3 minimiert.

Weiterhin weist die Schutzglocke 4 an ihrer Oberseite eine Lampe 6 auf, um den Kühlraum 3 zu beleuchten und die Manipulation der in dem Kühlraum 3 befindlichen Kryoproben dadurch zu erleichtern.

Die Schutzglocke 4 selbst besteht hierbei aus einem durchsichtigen Material, was eine einfache Sichtkontrolle durch eine Bedienungsperson erlaubt.

5

An der abgeschrägten Vorderseite der Schutzglocke 4 befinden sich zwei herkömmliche Handschuhmanschetten 7, 8, durch die eine Bedienungsperson die in dem Kühlraum 3 befindlichen Kryo-  
proben ohne Gasaustausch manipulieren kann.

10

Ferner befinden sich an der Rückseite der Schutzglocke 4 unten zwei Öffnungen 9, über die Kaltgas aus der Schutzglocke 4 austreten kann. Die beiden Öffnungen 9 haben zur Folge, dass sich in der Höhe der beiden Öffnungen 9 ein großer Temperaturgradient einstellt, da Kaltgas aus den beiden Öffnungen 9 nach außen entweicht. Die Atmosphäre in der Schutzglocke 4 oberhalb der Öffnungen 9 ist deshalb wesentlich wärmer als unterhalb der Öffnungen 9, was einem Beschlagen der Innenwände der Schutzglocke 4 entgegenwirkt.

15

20

An der Oberseite der Kryo-Wanne 2 befindet sich an der an der Vorderseite weiterhin ein Bedien- und Anzeigefeld 10, an dem die Temperatur in dem Kühlraum 3 angezeigt und eingestellt werden kann.

25

Die Kühlung des Kühlraums 3 erfolgt hierbei durch flüssigen Stickstoff, der aus einem Stickstofftank (z.B. einem Apollo-Behälter) über eine Stickstoffleitung 11 zugeführt wird, wobei die Stickstoffleitung 11 nicht direkt in den Kühlraum 3 mündet, um die Bildung eines Stickstoffsees am Boden des Kühlraums 3 zu vermeiden. Stattdessen mündet die Stickstoffleitung 11 über ein elektrisch steuerbares Kühlmittelventil 12 in eine Kühlmittelzuleitung 13, wobei sich die Kühlmittelzuleitung 13 entlang dem umlaufenden Rand des wannenförmigen

30

Kühlraums 3 erstreckt und den flüssigen Stickstoff über die Länge verteilt abgibt.

Der Kühlraum 3 ist hierbei von einer aus Metall bestehenden, gitterförmigen Innenwandung 14 begrenzt, die von einer Außenwandung 15 umschlossen wird, wobei die Innenwandung 14 und die Außenwandung 15 einen Zwischenraum einschließen, in dem ein Puffermaterial 16 angeordnet ist. Die Kühlmittelzuleitung 13 ist in seitlicher Richtung zwischen der Innenwandung 14 und der Außenwandung 15 oberhalb des Puffermaterials 16 angeordnet und weist nach unten gerichtete Austrittsöffnungen auf, durch die flüssiger Stickstoff aus dem Inneren der Kühlmittelzuleitung 13 in das Puffermaterial 16 abgegeben wird. Das Puffermaterial 16 absorbiert den flüssigen Stickstoff und gibt diesen kontinuierlich durch die gitterförmige Innenwandung 14 hindurch in den Kühlraum 3 ab.

Das Kühlmittelventil 12 arbeitet hierbei diskontinuierlich, indem das Kühlmittelventil 12 entweder schließt oder öffnet.

Die Ansteuerung des Kühlmittelventils 12 erfolgt hierbei durch einen Taktgeber 17, wobei die Öffnungszeit  $T_{\text{AUF}}$  und die Schließzeit  $T_{\text{ZU}}$  für das Kühlmittelventil 12 von einem Regler 18 vorgegeben werden, um das Kühlmittel zu dosieren.

Die Regelung erfolgt hierbei in Abhängigkeit von der Temperatur in dem Kühlraum 3, die von einem Temperatursensor 19 gemessen wird, wobei der Temperatursensor 19 an der Bearbeitungsposition des Kühlraums 3 angeordnet ist.

Der Temperatursensor 19 misst deshalb eine Temperatur  $T_{\text{IST}}$  und liefert diese an einen Subtrahierer 20 weiter, der als weitere Eingangsgröße einen Sollwert  $T_{\text{SOLL}}$  für die Temperatur in

dem Kühlraum 3 erhält und eine Soll-Ist-Abweichung  $\Delta T$  berechnet.

5 Der Regler 18 stellt die Öffnungszeit  $T_{\text{AUF}}$  und die Schließzeit  $T_{\text{ZU}}$  für das Kühlmittelventil 12 dann so ein, dass die gewünschte Temperatur (z.B.  $-130^{\circ}\text{C}$ ) in dem Kühlraum 3 herrscht, ohne dass sich am Boden des Kühlraums 3 ein Stickstoffsee bildet.

10 Weiterhin ist auf dem Boden des Kühlraums 3 eine Heizplatte 21 angeordnet, die eine Beheizung der Kryoprobe und des Kühlraums 3 ermöglicht.

15 In der Heizplatte 21 sind hierbei zahlreiche senkrecht durchgehende Durchlässe 22 angeordnet, die eine Gaszirkulation ermöglichen.

20 Die Erfindung ist nicht auf das vorstehend beschriebene Ausführungsbeispiel beschränkt. Vielmehr ist eine Vielzahl von Varianten und Abwandlungen möglich, die ebenfalls von dem Erfindungsgedanken Gebrauch machen und deshalb in den Schutzbereich fallen.

16484

Bezugszeichenliste:

- 1 Kühleinrichtung
- 2 Kryo-Wanne
- 3 Kühlraum
- 4 Schutzglocke
- 5 Probenschleuse
- 6 Lampe
- 7, 8 Handschuhmanschetten
- 9 Öffnungen
- 10 Bedien- und Anzeigefeld
- 11 Stickstoffleitung
- 12 Kühlmittelventil
- 13 Kühlmittelzuleitung
- 14 Innenwandung
- 15 Außenwandung
- 16 Puffermaterial
- 17 Taktgeber
- 18 Regler
- 19 Temperatursensor
- 20 Subtrahierer
- 21 Heizplatte
- 22 Durchlässe

\* \* \* \* \*

## ANSPRÜCHE

- 5 1. Kühleinrichtung (1) zur Kühlung eines Kühlguts, insbesondere für die Untersuchung, Manipulation und/oder Bearbeitung von Kryoproben, mit
- einem Kühlraum (3) zur Aufnahme des Kühlguts,
  - einer den Kühlraum (3) begrenzenden Innenwandung (14),
  - 10 - einer Außenwandung (15),
  - einem Zwischenraum zwischen der Außenwandung (15) und der Innenwandung (14) sowie
  - einer Kühlmittelzuleitung (11, 13) zur Einleitung eines Kühlmittels,
- 15 **dadurch gekennzeichnet, dass**
- die Kühlmittelzuleitung (11, 13) in den Zwischenraum zwischen der Innenwandung (14) und der Außenwandung (15) mündet und das Kühlmittel in den Zwischenraum einleitet, wobei die Innenwandung (14) für das Kühlmittel durchlässig ist.
- 20
2. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** in dem Zwischenraum ein Puffermaterial (16) angeordnet ist, welches das in den Zwischenraum eingeleitete Kühlmittel vorübergehend aufnimmt und kontinuierlich durch
- 25 die Innenwandung (14) hindurch in den Kühlraum (3) abgibt.
3. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Puffermaterial (16) porös ist.
- 30 4. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Innenwandung (14) im Wesentlichen gitterförmig ist.

5. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Innenwandung (14) aus einem thermisch leitfähigen Material besteht.

5 6. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Innenwandung (14) im Wesentlichen aus Metall besteht.

7. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Kühlraum (3) wannenförmig ist und an seiner Oberseite einen umlaufenden Rand aufweist.

8. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Kühlmittelzuleitung (11, 13) einen Kühlmittelverteiler (13) aufweist, der sich entlang dem umlaufenden Rand des Kühlraums (3) erstreckt und das Kühlmittel über seine Länge verteilt in den Zwischenraum einleitet.

9. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** in dem Kühlraum (3) ein Heizelement (21) angeordnet ist.

10. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Heizelement unter einer Heizplatte (21) angeordnet ist, wobei die Heizplatte (21) mehrere Durchlässe (22) aufweist, die eine Gaszirkulation ermöglichen.

11. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** auf den Kühlraum (3) eine abnehmbare Schutzglocke (4) aufgesetzt ist.



12. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Schutzglocke (4) mindestens teilweise durchsichtig ist.

5 13. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Schutzglocke (4) eine Probenschleuse (5) aufweist.

10 14. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** an der Unterseite der Schutzglocke (4) und/oder an der Oberseite des Kühlraums (3) ein Kaltgasauslass (9) angeordnet ist, über den Kühlmittel und/oder Kaltgas aus dem Kühlraum (3) entweichen kann.

15 15. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet durch**

- einen in dem Kühlraum (3) angeordneten Temperatursensor (19) zur Messung der Temperatur in dem Kühlraum (3),
- einem steuerbaren Kühlmittelventil (12) zur Einstellung
- 20 der Menge des zugeführten Kühlmittels,
- einen Temperaturregler (18) zur Regelung der Temperatur in dem Kühlraum (3), wobei der Temperaturregler (18) ein-
- gangsseitig mit dem Temperatursensor (19) und ausgangs-
- seitig mit dem Kühlmittelventil (12) verbunden ist.

25

16. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Temperaturregler (18) über einen Taktgeber (17) mit dem Kühlmittelventil (12) verbunden ist, wobei der Taktgeber (17) das Kühlmittelventil (12) abwechselnd öffnet

30 und schließt.

17. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 15 oder 16, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Temperatursensor (19) an einer Bearbeitungsposition in dem Kühlraum (3) angeordnet ist.

18. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 15 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Temperaturregler (18) und/oder der Taktgeber (17) die Kühlmittelzufuhr so einstellt, dass sich am Boden des Kühlraums (3) kein Kühlmittelsee bildet.

19. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Kühlmittel flüssiger Stickstoff ist.

20. Verwendung einer Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Untersuchung, Bearbeitung und/oder Manipulation einer Kryoprobe.

\* \* \* \* \*

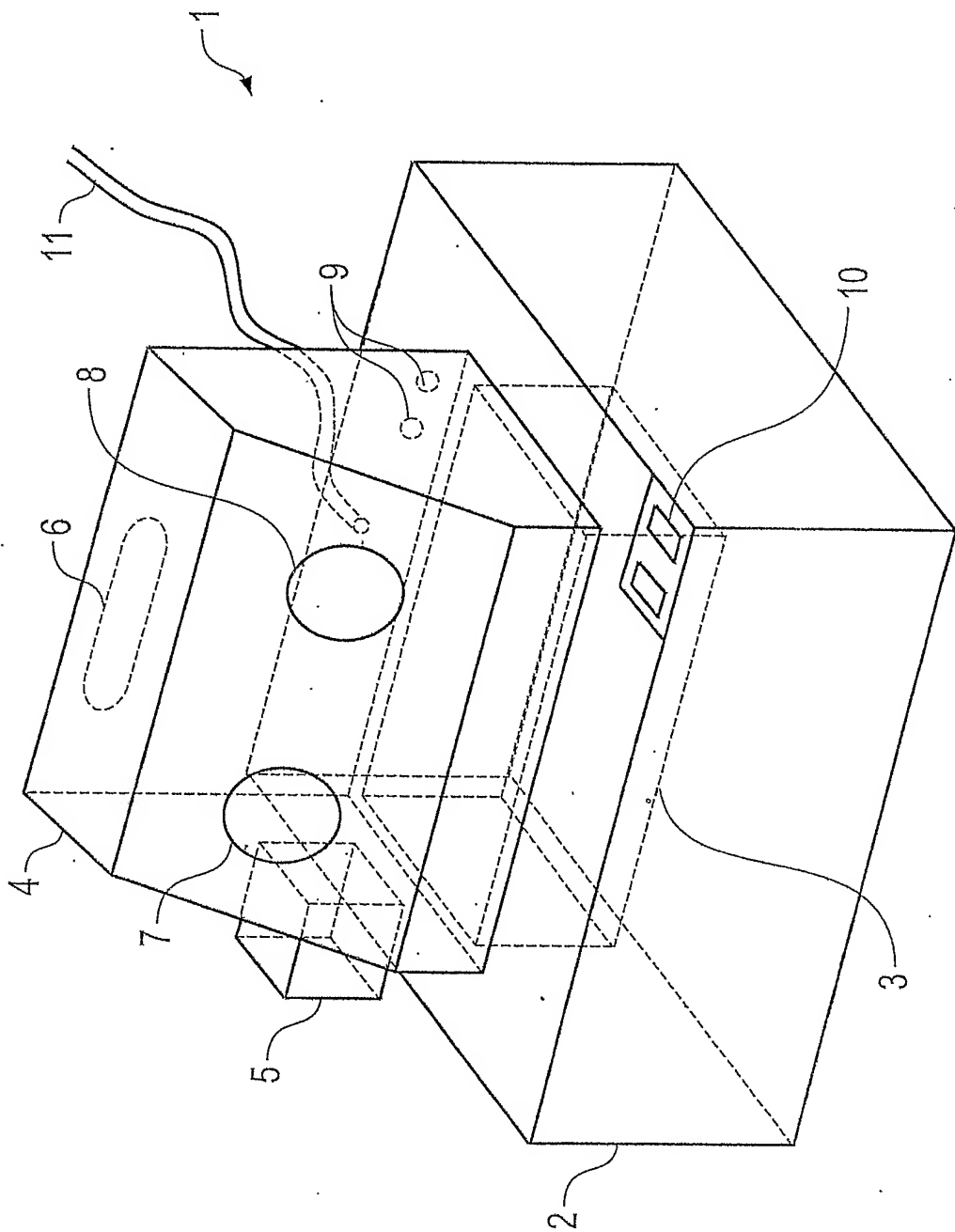
## Kühleinrichtung für biologische Proben

5

### Zusammenfassung

Kühleinrichtung (1) zur Kühlung eines Kühlguts, insbesondere für die Untersuchung, Manipulation und Bearbeitung von Kryoprobe-  
nen, mit einem Kühlraum (3) zur Aufnahme des Kühlguts, ei-  
10 ner den Kühlraum (3) begrenzenden Innenwandung, einer Außen-  
wandung, einem Zwischenraum zwischen der Außenwandung und der  
Innenwandung sowie einer Kühlmittelzuleitung (11) zur Einlei-  
tung eines Kühlmittels. Es wird vorgeschlagen, dass die Kühl-  
mittelzuleitung (11) in den Zwischenraum zwischen der Innen-  
15 wandung und der Außenwandung mündet und das Kühlmittel in den  
Zwischenraum einleitet, wobei die Innenwandung für das Kühl-  
mittel durchlässig ist.

(Figur 1)



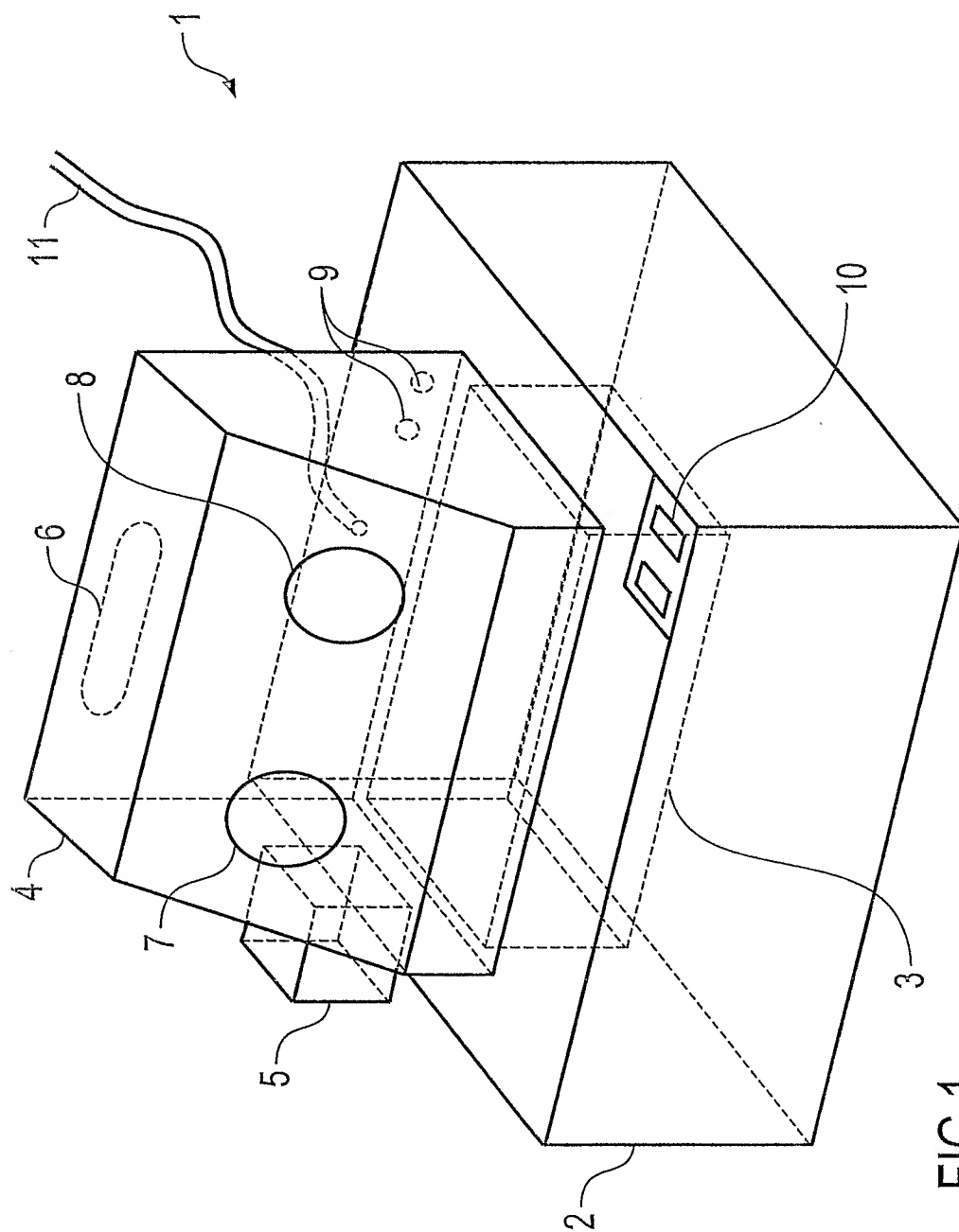


FIG 1

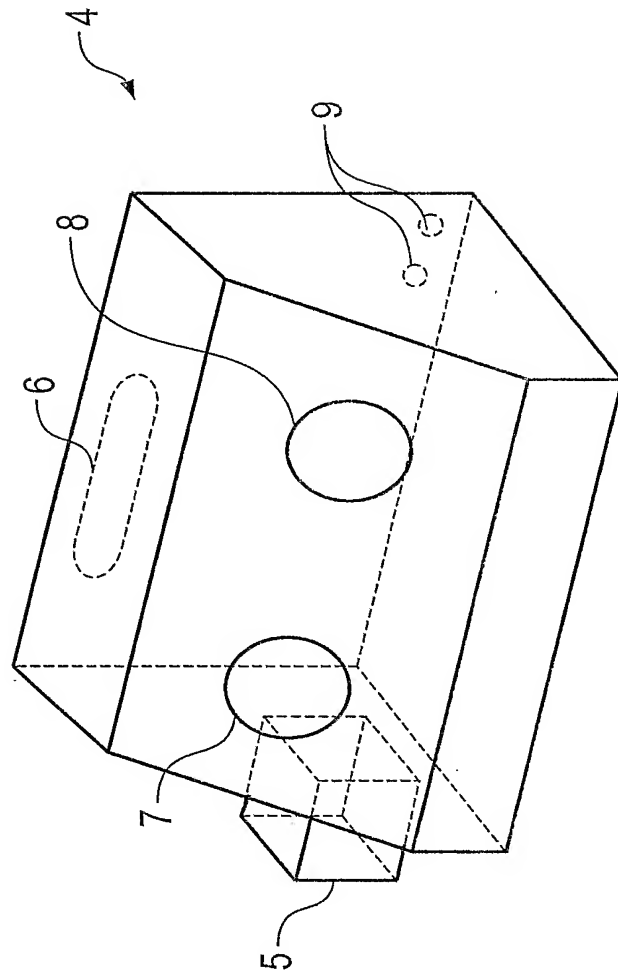


FIG 2

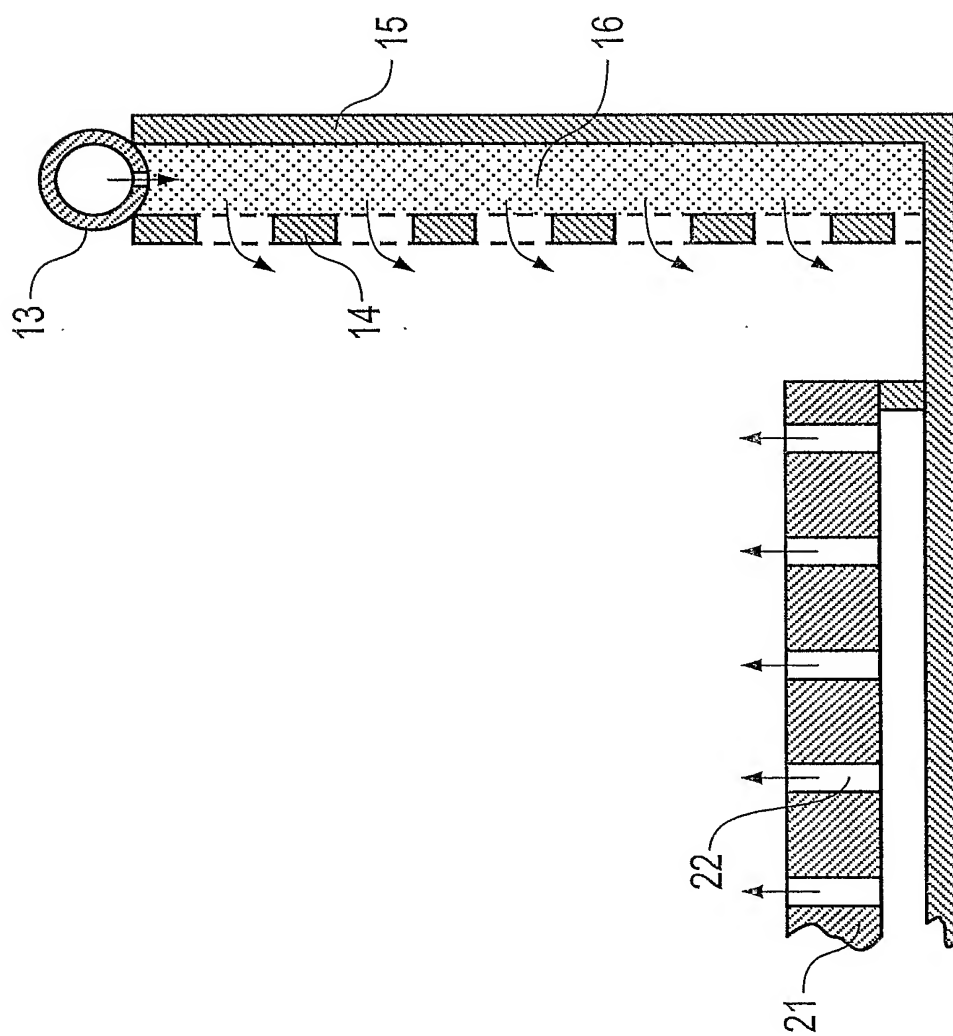


FIG 3

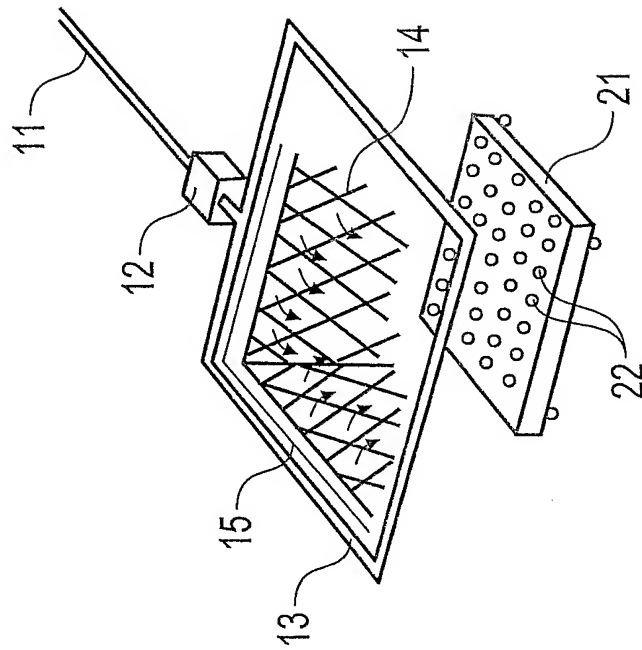


FIG 4



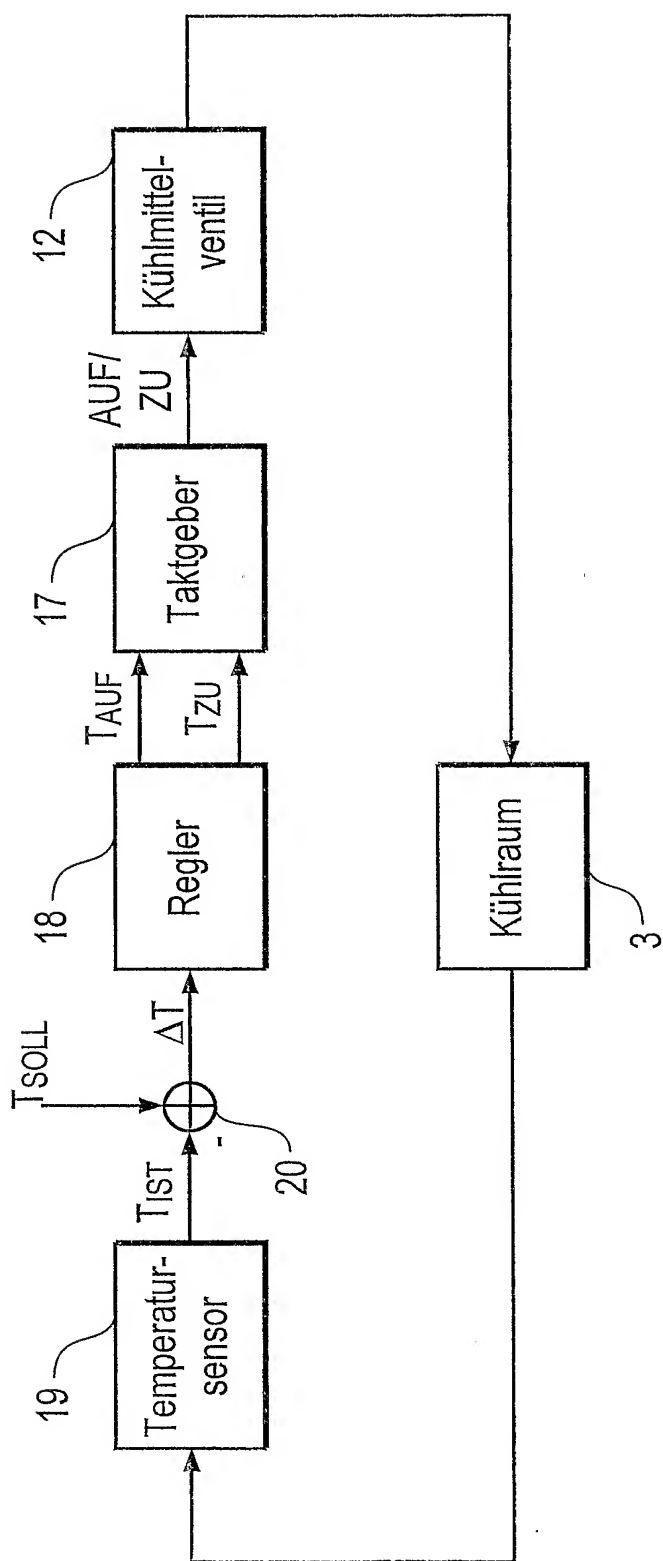


FIG 5